

## اثر دسموپرسین در درمان کولیک کلیوی حاد و مقایسه آن با پتیدین

دکتر فرامرز محمدعلی بیگی\*، دکتر محمود رفیعیان\*\*

\*استادیار گروه جراحی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد (مؤلف مسئول)، \*\*استاد گروه فارماکولوژی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد.

تاریخ دریافت: ۸۴/۷/۹ - تاریخ تأیید: ۸۴/۱۱/۲۴

### چکیده:

**زمینه و هدف:** یکی از معضلات بخش های اورژانس و بیماران سرپایی، تسکین دردهای شدید ناشی از کولیک کلیوی است. با وجود اینکه یکی از درمان های انتخابی برای رفع درد در این بیماران معمولاً داروهای مخدر است، ولی به علت محدودیت های فراوان به لحاظ وجود عوارض، احتمال سوء استفاده و عدم دسترسی، امکان استفاده عملی از آنها در اکثر موارد وجود ندارد. یکی از داروهایی که اخیراً به عنوان مسکن مناسب از آن نامبرده می شود قطره دسموپرسین (DDAVP) است که به دلیل به مصرف استنشاقی و اثرات فیزیولوژیکی آن در کاهش درد بیماران کولیک کلیوی مورد توجه قرار گرفته است. با توجه به عدم مشاهده اثر ضد درد قابل توجهی از این دارو در بعضی از مطالعات، این تحقیق به منظور مقایسه اثر ضد درد دسموپرسین با پتیدین در بیماران کولیک کلیوی انجام گرفت.

**روش بررسی:** در این مطالعه که یک مطالعه مداخله ای است ۶۸ بیمار مبتلا به کولیک کلیوی که شامل ۲۵ زن (۳۶/۷٪) و ۴۳ مرد (۶۳/۳٪) بودند انتخاب و در دو گروه ۳۴ نفره به طور تصادفی تقسیم شدند. در گروه اول ۲۵ میلی گرم پتیدین از راه عضلانی و در گروه دوم ۴۰ میکروگرم دسموپرسین از طریق بینی تجویز شد. شدت درد بیماران قبل از درمان و در فواصل زمانی ۱۰ و ۳۰ دقیقه بعد از شروع درمان با پرسشنامه شدت درد McGill سنجیده شد و نتایج با استفاده از آزمونهای t زوجی و مستقل و کای اسکوار تجزیه و تحلیل گردید.

**یافته ها:** در گروه پتیدین میانگین شدت درد بیماران از  $12.7 \pm 0.6$  قبل از درمان، به  $10.1 \pm 0.5$  در دقیقه ۱۰ و در دقیقه ۳۰ درمان به  $2.9 \pm 0.5$  رسید. در گروه دسموپرسین میانگین شدت درد بیماران از  $11.5 \pm 2.8$  قبل از درمان به  $10.1 \pm 0.6$  در دقیقه ۱۰ و در دقیقه ۳۰ درمان به  $9.5 \pm 0.5$  رسید. اختلاف معنی داری در میزان کاهش درد و پاسخ به درمان دو داروی دسموپرسین و پتیدین مشاهده شد ( $p < 0.01$ ).

**نتیجه گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد که دسموپرسین در کاهش درد بیماران مبتلا به کولیک کلیوی مؤثر نیست و از نظر میزان کاهش درد هنوز پتیدین از داروهای انتخابی است.

**واژه های کلیدی:** پتیدین، دسموپرسین، کولیک کلیوی.

### مقدمه:

کولیک کلیوی به یک یا چند حمله حاد و دردناک کوتاه مدت ناشی از حرکت و دفع سنگ کلیه اطلاق می گردد. علت اصلی درد کولیک کلیوی، انسداد توسط سنگ می باشد که منجر به افزایش فشار در پشت محل انسداد شده و علائم اصلی کولیک کلیوی را ایجاد می کند (۱).	اغلب بیماران مبتلا به کولیک کلیوی از ابتدا نیاز به تخفیف درد دارند و بیشتر بیماران به ۲۵-۵۰
--	---

<sup>۱</sup> آدرس: تهران- خیابان پاسداران- بوستان نهم- بیمارستان شهید لبافی نژاد- معاونت آموزشی - دفتر گروه ارولوژی- تلفن: ۰۹۱۳۳۱۵۱۷۹۹

E-mail: farazbeigi@yahoo.com

میلی گرم پتیدین پاسخ می دهند. تسکین درد یکی از بهترین روش های درمانی در مرحله حاد است چرا که اغلب سنگ های ادراری با درمان انتظاری بهبود می یابند (۲). هر چند پتیدین بهترین اثرات را در تسکین درد دارد ولی به لحاظ عوارض، احتمال سوء استفاده و عدم دسترسی راحت، امکان استفاده عملی از آن در اکثر موارد وجود ندارد. داروهای غیر مخدری هم وجود دارند که می توانند سهم عمده ای در درمان کولیک کلیوی ناشی از سنگ داشته باشند. از جمله این داروها هیوسین با خواص پاراسمپاتولیتیک است که سبب شلی عضلات صاف در حالب شده و درد را کاهش می دهد، ولی این دارو در افراد مسن باعث احتباس ادراری می شود و از شایع ترین عوارض آن گرگرفتگی، خشکی دهان و تاری دید است (۳).

از دیگر داروهای مسکن در این زمینه ایندومتاسین است که این دارو ضمن مهار آنزیم سیکلواکسیژناز، اثرات ضد التهابی خود را با مهار ساخت پروستاگلاندین ها و مهار مهاجرت لکوسیت ها اعمال می کند. ایندومتاسین با توجه به روش مصرف و انواع دسترسی (خوراکی و رکتال) شروع اثر آن حدود ۲-۵ ساعت طول می کشد و متعاقباً می تواند عوارض گوارشی و کلیوی داشته باشد (۴). مشکل اصلی در تجویز این دارو این است که مانع ساخت پروستاگلاندین ها می شود که نقش حفاظت کننده در کلیه دارند. بنابراین با مصرف ایندومتاسین گرچه درد بیمار تسکین می یابد، ولی ممکن است اختلال فعالیت کلیوی ایجاد نماید (۵، ۶).

آمینوفیلین مهار کننده فسفودی استراز است، بنابراین cAMP (cyclic Adenosine Mono Phosphat) داخل سلولی را افزایش می دهد و از طرفی باعث کاهش غلظت یون کلسیم در عضلات صاف و مهار اثرات پروستاگلاندین ها روی آنها و مهار آزاد شدن هیستامین و لکوترین ها می شود (۷). مصرف این دارو در بیماران

کلیوی و زخم معده باید با احتیاط باشد. آمینوفیلین در بیماران مبتلا به هیپرپلازی پروستات می تواند منجر به احتباس ادراری شود و سایر عوارض آن شامل سقوط فشار خون، سرگیجه، برافروختگی، سردرد، تاکی کاردی و درد قفسه صدی است (۷).

با وجود اینکه مواد مخدر احتمالاً باعث اسپاسم عضلات صاف حالب می شوند، ولی اثرات ضد دردی آنها ناشی از تأثیر روی سیستم اعصاب مرکزی است (۸).

با توجه به مطالعات فوق و عوارض داروهای گفته شده، نیاز به مصرف دارویی کم عارضه تر همیشه احساس می گردد. یکی از تازه ترین داروهایی که در درمان کولیک کلیوی معرفی شده است، قطره DDAVP یا همان دسموپرسین است. دسموپرسین یک آنالوگ مصنوعی آنتی دیورتیک هورمون (ADH=Anti Diuretic Hormon) است. البته در مقایسه با ADH اثر آنتی دیورتیک بیشتر، مدت زمان اثر طولانی تر و اثرات وازوپرسور کمتری دارد. در چند مقاله تحقیقی ادعا شده است که دسموپرسین می تواند در بهبود درمان رنال کولیک کمک کننده باشد (۹، ۱۰، ۱۱)، ولی ما شاهد بهبودی زیادی در کاهش درد بیماران نبودیم، لذا این تحقیق به منظور مقایسه اثرات ضد دردی این دارو با پتیدین در کاهش درد کولیک کلیوی در بیماران مراجعه کننده به اورژانس بیمارستان کاشانی شهرکرد در سال ۱۳۸۱ صورت گرفته است.

### روش بررسی:

این مطالعه، یک مطالعه مداخله ای بر روی ۶۸ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان آیت اله کاشانی شهرکرد در سال ۱۳۸۱ می باشد. تعداد ۶۸ بیمار ۶۰-۲۰ سال با حمله حاد کولیک کلیوی مورد بررسی قرار گرفتند. معیار انتخاب شامل افراد مبتلا به کولیک کلیوی همراه با اثبات سنگ ادراری در عکس کلیه، میزنای، مثانه

(Kidney Ureter Bladder=KUB) یا سونوگرافی بود. افراد دارای سابقه بیماری قلبی، فشار خون بالا، آسم و نارسایی کبدی وارد مطالعه نشدند.

بیماران در دو گروه ۳۴ نفره قرار گرفتند. در گروه اول ۲۵ میلی گرم پتیدین از راه عضلانی و برای درمان گروه دوم ۴۰ میکروگرم اسپری دسموپرسین از راه بینی تجویز شد (۱۱). شدت درد بیماران در بدو ورود و شروع درمان با پرسشنامه شدت درد (McGill (۱۲) سنجیده شد. همچنین شدت درد بیماران در فواصل زمانی ۱۰ و ۳۰ دقیقه بعد از شروع درمان اندازه گیری شد و در این فاصله زمانی هیچگونه درمان دیگری صورت نگرفت. برای رعایت مسائل اخلاقی به علت شدید بودن درد بیماران، در صورتی که بعد از نیم ساعت درد بیماران کاهش محسوسی پیدا نمی کرد، در گروه اول از داروی انتخابی دیگر کولیک کلیوی یعنی مورفین و در گروه دوم از داروی انتخابی دیگر این بیماری یعنی پتیدین استفاده شد.

پس از جمع آوری، داده ها با استفاده از آزمون آماری t زوجی و مستقل و کای اسکوار با هم مقایسه شدند. احتمال معنی دار بودن  $p < 0.05$  در نظر گرفته شد.

### یافته ها:

در این مطالعه ۶۸ نفر در دو گروه ۳۴ نفره مورد بررسی قرار گرفتند که ۲۵ نفر از بیماران زن و ۴۳ نفر مرد بودند. میانگین نمره درد قبل از درمان در بیماران کولیک کلیوی جهت درمان با پتیدین  $12.7 \pm 0.6$  بود که در دقیقه ۱۰ بعد از درمان به  $10.1 \pm 0.5$  و در دقیقه ۳۰ بعد از درمان به  $9.2 \pm 0.5$  رسید. میانگین نمرات درد قبل از درمان در بیماران کولیک کلیوی تحت درمان با دسموپرسین  $11.5 \pm 2.8$  بود که در دقیقه ۱۰ بعد از درمان به  $10.1 \pm 0.6$  و در دقیقه ۳۰ بعد از درمان به  $9.5 \pm 0.5$  رسید. با استفاده

از آزمون t زوجی مشخص شد که میانگین نمره درد قبل و بعد از درمان کولیک کلیوی تحت درمان پتیدین اختلاف آماری معنی داری دارد ( $p < 0.05$ ).

با استفاده از آزمون t زوجی مشخص شد میانگین نمره درد قبل و بعد از درمان بیماران کولیک کلیوی تحت درمان با دسموپرسین اختلاف آماری معنی داری ندارد.

با استفاده از آزمون t مستقل مشخص شد میانگین نمره درد بعد از درمان در دو گروه تحت درمان با پتیدین و دسموپرسین اختلاف آماری معنی داری دارند و پتیدین در درمان درد مؤثرتر است ( $p < 0.01$ ).

از ۳۴ نفر تحت درمان با دسموپرسین فقط ۹ نفر به درمان پاسخ داده اند و ۲۵ نفر هیچگونه پاسخی به درمان ندادند. در این گروه کسانی که به درمان پاسخ دادند، شامل افرادی بودند که نمره درد ۸ یا کمتر داشتند. همچنین از ۳۴ نفر تحت درمان پتیدین ۳۰ نفر به درمان پاسخ دادند و فقط ۴ نفر هیچگونه پاسخی به درمان ندادند. آزمون کای اسکوار نشان داد که میزان پاسخ به درمان دو دارو اختلاف معنی داری با یکدیگر دارند ( $p < 0.01$ ).

### بحث:

نتایج این مطالعه نشان داد که میانگین نمره درد در بیماران مبتلا به کولیک کلیوی تحت درمان با پتیدین به طور قابل توجهی کاهش دارد ( $p < 0.05$ )، در صورتی که در بیماران تحت درمان با دسموپرسین میانگین نمره درد قبل و بعد از درمان اختلاف قابل توجهی ندارند. از طرفی میانگین نمره درد در بیماران تحت درمان با پتیدین در مقایسه با دسموپرسین اختلاف آماری معنی داری دارند ( $p < 0.01$ ) و فقط گروه اول به درمان جواب داده است.

در مطالعه ای جهت تسکین درد بیماران کولیک کلیوی در یک گروه قطره دسموپرسین و اینسدمتاسین همزمان و در گروه دیگر فقط داروی اینسدمتاسین استفاده

شده بود. آنالیز نتایج این دو گروه نشان داد که ایندومتاسین به تنهایی به اندازه دسموپرسین و ایندومتاسین با هم مؤثر است، بنابراین قطره دسموپرسین اثرات کاهش دهنده بیشتری در درد کولیک کلیوی ندارد (۱۳).

انسداد حاد یکطرفه در کلیه سه فاز مشخص دارد. فاز یک شامل افزایش فشار حالب و افزایش جریان خون کلیوی است که حدود ۲/۵-۱ ساعت طول می کشد. فاز دوم شامل کاهش جریان خون کلیوی و افزایش ممتد در فشار حالب است که تا حدود ۵ ساعت بعد از شروع انسداد طول می کشد و فاز سوم شامل کاهش بیشتر در جریان خون کلیوی و کاهش پیشرونده در فشار حالب می باشد (۱۴)، بنابراین مشاهده می شود که در فاز ۱ و ۲ فشار حالب به طور ممتد افزایش می یابد، که ناشی از افزایش تولید ادرار است ولی در فاز سوم تولید ادرار کاهش می یابد که شاید مکانیزم دفاعی بدن برای مقابله با درد و انسداد ناشی از اتساع بیش از حد سیستم پیلوکالیزی است. بنابراین می توان با تقلید از روش فوق با استفاده از داروی دسموپرسین این مکانیزم فیزیولوژیک را زودتر ایجاد نمود. عدم نتیجه مطلوب می تواند به علت مکانیزم های متعدد ایجاد درد باشد که شامل اتساع سیستم پیلوکالیس کلیوی و مکانیزم های موضعی درد می باشد (۱۴). هر چند دسموپرسین می تواند با مکانیزم آنتی دیورز میزان اتساع سیستم پیلوکالیس را کاهش دهد، ولی در دردهای شدید که شاید به علت اتساع بیش از حد سیستم و دیورز شدید یا التهاب موضعی ایجاد می گردد، چندان مؤثر نیست.

در مطالعه دیگری، سه گروه از بیماران مبتلا به کولیک کلیوی حاد تحت درمان با سه رژیم دارویی متفاوت قرار گرفتند. در گروه اول اسپری دسموپرسین اینترانازال و داروی دیکلوفناک، در گروه دوم داروی دیکلوفناک به تنهایی و در گروه سوم اسپری

دسموپرسین به تنهایی تجویز شد. شدت درد در دقایق ۱۰، ۲۰ و ۳۰ بعد از تجویز بررسی گردید. در ۱۰ و ۲۰ دقیقه بعد از تجویز دارو تفاوت معنی داری در کاهش درد بین سه گروه دیده نشد و این بدان معنی است که دسموپرسین در مرحله حاد به سرعت عمل می کند و تأثیر آن در دقایق ابتدایی تجویز برابر با درمان ترکیبی یا دیکلوفناک به تنهایی است ولی در دقیقه ۳۰ شدت درد در گروه سوم تفاوت معنی داری با دو گروه دیگر داشت که این موضوع بیانگر آن است که اسپری دسموپرسین از نظر مدت اثر قابل مقایسه با داروی دیکلوفناک نیست (۱۱).

در این مطالعه و بررسی مطالعات دیگر (۱۱، ۱۳) تأثیر دسموپرسین دیده نمی شود که شاید علت آن افزایش میزان دیورز و افزایش فشار حالب تا حدود ۵ ساعت بعد از ایجاد انسداد باشد که بر مکانیزم ضد دیورز دسموپرسین غلبه نماید. از طرفی دیگر در مطالعه Lopes کاهش درد در دقیقه ۱۰ بعد از درمان دیده می شود (۱۱) که در بیماران ما و بررسی مطالعه دیگر (۱۳) این اثر مشاهده نمی شود. یکی از دلایل آن می تواند تفاوت انواع مختلف دارو و یا تفاوت بیماران در پاسخ دهی به دارو باشد، هم چنین همانگونه که در این مطالعه دیده می شود میزان شدت درد اولیه می تواند در میزان پاسخ دهی به دارو مؤثر باشد.

از آنجایی که در این مطالعه تأثیر دسموپرسین در کولیک کلیوی های با شدت کم و متوسط (نمره درد کمتر یا مساوی ۸) دیده می شود، مصرف این دارو در کولیک کلیوی های با شدت کم و متوسط پیشنهاد می شود ولی نیاز به بررسی تعداد بیشتری بیمار از این لحاظ وجود دارد. هم چنین به علت این که میزان دیورز بعد از ۵ ساعت از شروع انسداد کاهش می یابد شاید مصرف دارو بعد از این مدت در جلوگیری از حملات مجدد درد در این بیماران مؤثر باشد. در نهایت انجام این مطالعه با استفاده از دسموپرسین با دوز بالاتر توصیه می گردد با احتمال اینکه اثرات آن ممکن است وابسته به دوز باشد.

## نتیجه گیری:

دسموپرسین در کاهش درد بیماران مبتلا به رنال کولیک مؤثر نیست و از نظر میزان کاهش درد هنوز پتیدین از داروهای انتخابی است.

## تشکر و قدردانی

از کلیه پزشکان و پرسنل اورژانس بیمارستان آیت اله کاشانی شهرکرد که ما را در انجام این پژوهش یاری کردند تشکر و قدردانی می گردد.

## منابع:

1. Menon M, Resnick M. Urinary lithiasis. In: Walsh R, Vaughan W (eds). Campbell's Urology. New York: Saunders; 2002. p. 3267-8.
2. Holdgate A, Pollock T. Systematic review of the relative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic. BMJ. 2004 Jun; 328(7453): 1401.
3. Holdgate A, Oh CM. Is there a role for antimuscarinics in renal colic? A randomized controlled trial. J Urol. 2005 Aug; 174(2): 572-5.
4. Nakada SY, Jerde TJ, Bjorling DE, Saban R. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors reduce urethral contraction in-vitro: a better alternative for renal colic? J Urol. 2000 Feb; 163(2): 607-12.
5. Brater DC. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase-2-selective inhibition. Am J Med. 1999; 107: 65-71.
6. Nickels TJ, Schwartz AD, Blevins DE, Drummond JT, Reed GW, Wilson DF. Effect of theophylline and aminophylline on transmitter release at the mammalian neuromuscular junction is not mediated by cAMP. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2006 May-Jun; 33(5-6): 465-70.
7. Seddon P, Bara A, Ducharme FM, Lasserson TJ. Oral xanthines as maintenance treatment for asthma in children. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan; 25(1): 2885.
8. Han YY, Lu HC, Tsai HJ, Hseu SS, Chan KH, Tsai SK. The analgesic effect of oral morphine or pentazocine for extracorporeal shock wave lithotripsy. Acta Anaesthesiol Sin. 2003 Mar; 41(1): 27-32.
9. el-Sherif AE, Salem M, Yahia H, al-Sharkawy WA, al-Sayrafi M. Treatment of renal colic by desmopressin intranasal spray and diclofenac sodium. J Urol. 1995 May; 153(5): 1395-8.
10. Constantinides C, Kapralos V, Manousakas T, Mitropoulos D, Alamanis C, Dimopoulos C. Management of renal colic with intranasal desmopressin spray. Acta Urol Belg. 1998 Dec; 66(4): 1-3.
11. Lopes T, Dias JS, Marcelino J, Varela J, Ribeiro S, Dias J. An assessment of the clinical efficacy of intranasal desmopressin spray in the treatment of renal colic. BJU Int. 2001 Mar; 87(4): 322-5.
12. Melzack R. The McGill pain questionnaire: major properties and scoring methods. Pain 1985; 21: 85-92.
13. Ramírez CE, Landa SM. Acute renal colic treatment with intranasal desmopressin and transrectal indomethacin alone or in combination. Bol Col Mex Urol. 2002; 17(1): 19-25
14. Moody TE, Vaughn ED Jr, Gillenwater JY. Relationship between renal blood flow and ureteral pressure during 18 hours of total unilateral urethral occlusion. Implications for changing sites of increased renal resistance. Invest Urol. 1975 Nov; 13(3): 246-51.

